

## ⑫ 公表特許公報(A)

平5-502587

⑬ 公表 平成5年(1993)5月13日

⑭ Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 12 P 21/08  
A 61 K 39/395識別記号  
ZNA  
ADU Z  
庁内整理番号  
8214-4B  
8413-4C  
8828-4B審査請求 未請求  
予備審査請求 未請求

部門(区分) 1(1)

C 12 N 15/00

A※

(全 17 頁)

⑯ 発明の名称 CDR グラフト抗-CEA抗体およびその製造方法

⑰ 特 願 平3-512027

⑱ 出 願 平3(1991)7月5日

⑲ 翻訳文提出日 平4(1992)3月5日

⑳ 国際出願 PCT/GB91/01108

㉑ 国際公開番号 WO92/01059

㉒ 国際公開日 平4(1992)1月23日

優先権主張 ㉓ 1990年7月5日 ㉔ イギリス(GB) ㉕ 9014932.9

⑳ 発 明 者 アダイアー, ジョン, ロバート イギリス国エイチビー14 3アールエヌ バツキンガムシャー, ハ  
イ ワイコム, ストツケンチャーチ, ジョージ ロード 23  
㉑ 出 願 人 セルテック リミテッド イギリス国 エスエル1 4イーエヌ パークシャー, スロウ, バ  
ス ロード 216

㉒ 代 理 人 弁理士 浅村 皓 外3名

㉓ 指 定 国 AT, AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CA, CF  
(広域特許), CG(広域特許), CH, CH(広域特許), CI(広域特許), CM(広域特許), CS, DE, DE(広  
域特許), DK, DK(広域特許), ES, ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB, GB  
(広域特許), GN(広域特許), GR(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KP, KR, LK, LU, LU(広  
域特許), MC, MG, ML(広域特許), MN, MR(広域特許), MW, NL, NL(広域特許), NO, PL, RO,  
SD, SE, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許), TG(広域特許), US

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. 人化抗体分子(HAM)において、癌胎児性抗原に対して特異性を有し、  
可変ドメインの相補性決定領域(CDR)の少なくとも一つはマウスモノクロー  
ナル抗体A5B7(A5B7MAb)に由来し、HAMの残りの免疫グロブリン  
部分はヒト免疫グロブリンに由来する抗原結合部位を有する人化抗体。
2. キメラ人化抗体である「請求項1」記載のHAM。
3. CDRグラフト人化抗体である「請求項1」記載のHAM。
4. 組換えDNA技術によって製造される「請求項1〜3」のいずれかに記載  
のHAM。
5. 完全な抗体分子、またはFab、Fab'、(Fab')<sub>2</sub>もしくはFV  
フラグメント、または単一鎖抗体フラグメントから構成される「請求項1〜4」  
のいずれかに記載のHAM。
6. それにエフェクターまたはレポーター分子が結合した「請求項1〜5」の  
いずれかに記載のHAM。
7. 重鎖および/または軽鎖は、LAY、POM、TUR、TEI、KOL、  
NEWM、REIまたはEU可変領域フレームワーク配列から構成される「請求  
項3〜6」のいずれかに記載のCDRグラフトHAM。
8. 重鎖および軽鎖両者において、LAY可変領域フレームワーク配列から構  
成される「請求項7」記載のCDRグラフトHAM。
9. 軽鎖可変領域の位置24〜34(CDR1)、50〜56(CDR2)および92〜  
96または89〜97(CDR3)にA5B7CDRを有する「請求項3〜8」のいづ  
れかに記載のCDRグラフトHAM。
10. 軽鎖可変領域の位置1、2および/または3、46、47、49、60、70、84、

85および87の1つまたは2以上好ましくは少なくとも位置46および47にA5B7  
残基を有する「請求項3〜9」のいずれかに記載のCDRグラフトHAM。11. 重鎖可変領域の位置24〜35または26〜35(CDR1)、50〜65(CDR2)  
および95〜100または94〜100(CDR3)において、A5B7CDRを有する  
「請求項3〜10」のいずれかに記載のCDRグラフトHAM。12. 重鎖可変領域の位置23および/または24、71および/または73、48および/  
または49、69、76および/または78、80、88および/または91ならびに6の1  
つまたは2以上にA5B7残基を有する「請求項3〜11」のいずれかに記載のC  
DRグラフトHAM。13. 軽鎖の位置1、2、3、4、46および71、同時にとくに位置21、47および  
73、重鎖の位置1、24、48、49、72、73、76および93、同時にとくに位置82bお  
よび86においてA5B7残基からなる「請求項8」記載のCDRグラフトHAM。14. 軽鎖の位置24〜34(CDR1)、50〜56(CDR2)および89〜97(CD  
R3)、ならびに重鎖の位置26〜35(CDR1)、50〜65(CDR2)および95  
〜102(CDR3)において、A5B7CDRを有する「請求項8」記載のCD  
RグラフトHAM。15. 「請求項1〜14」のいずれかに記載のHAMを医薬的に許容される塩形態、  
希釈剤または担体と配合してなる治療または診断用組成物。16. 「請求項15」記載の治療または診断用組成物の有効量をヒト対象に投与す  
ることからなる治療または診断方法。

17. 「請求項1〜14」のいずれかに記載のHAMの製造方法において、

(a) 可変ドメインCDRの少なくとも1個がA5B7MAbから誘導され、抗  
体の残りの免疫グロブリン由来部分はヒト免疫グロブリンから誘導される可変

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <b>(51) International Patent Classification 5 :</b><br>C12P 21/08, A61K 39/395<br>C12N 15/13, C07K 15/28   | <b>A1</b> | <b>(11) International Publication Number:</b> WO 92/01059<br><b>(43) International Publication Date:</b> 23 January 1992 (23.01.92)   |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/GB91/01108<br><b>(22) International Filing Date:</b> 5 July 1991 (05.07.91)<br><b>(30) Priority data:</b><br>9014932.9 5 July 1990 (05.07.90) GB<br>PCT/GB90/02017 21 December 1990 (21.12.90) WO<br><b>(34) Countries for which the regional or international application was filed:</b> GB et al.<br><b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> CELLTECH LIMITED [GB/GB]; 216 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 4EN (GB).<br><b>(72) Inventors; and</b><br><b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> ADAIR, John, Robert [GB/GB]; 23 George Road, Stokenchurch, High Wycombe, Buckinghamshire HP14 3RN (GB). BODMER, Mark, William [GB/GB]; Rose Cottage, 5 Manor Road, South Hinksey, Oxford OX1 5AS (GB). MOUNTAIN, Andrew [GB/GB]; 4 St. Michael's Cottages, Old Wokingham Road, Wokingham, Berkshire RG11 3DU (GB). OWENS, Raymond, John [GB/GB]; 23 Hamilton Avenue, Henley-on-Thames, Oxfordshire RG9 1SH (GB). |           | <b>(74) Agent:</b> MERCER, Christopher, Paul; Carpmaels & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).<br><br><b>(81) Designated States:</b> AT, AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH, CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE, DE (European patent), DK, DK (European patent), ES, ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB, GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (European patent), MC, MG, ML (OAPI patent), MN, MR (OAPI patent), MW, NL, NL (European patent), NO, PL, RO, SD, SE, SE (European patent), SN + (OAPI patent), SU, TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US.<br><br>Published<br>With international search report. |
| <b>(54) Title:</b> CDR GRAFTED ANTI-CEA ANTIBODIES AND THEIR PRODUCTION  |           |   |
| <b>(57) Abstract</b><br><br>The present invention provides humanised antibody molecules (HAMs) having specificity for carcinoembryonic antigen (CEA) and having an antigen binding site wherein at least one of the complementarity determining regions (CDRs) of the variable domains is derived from the mouse monoclonal antibody A5B7 (A5B7 MAb) and the remaining immunoglobulin-derived parts of the HAM are derived from a human immunoglobulin. The HAMs may be chimeric humanised antibodies or CDR-grafted humanised antibodies and are preferably produced by recombinant DNA techniques. The HAMs are useful for <i>in vivo</i> diagnosis and therapy.   |           |   |